

# A III-as stádiumú tüdőrák kemoradioterápiája

dr. Csada Edit<sup>1</sup>, dr. Bajcsay András<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Csongrád Megyei Mellkasi Betegségek Szakkórháza, SZTE Tüdőgyógyászati Tanszék, Deszk

<sup>2</sup> Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

A III-as stádiumú tüdőrák heterogén betegség. Képalkotó vizsgálatokkal ki kell zárni az extrathoracalis metasztázisokat. Ebben a betegcsoportban komplex onkoterápia szükséges. Az esetek döntő többségében a kemoterápiát és a radioterápiát kombinálni kell. Jelen összefoglaló áttekinti a nemzetközi ajánlásokat, mikor alkalmazunk konkomittáló és mikor szekvenciális kemoradioterápiát és mikor jön szóba műtét. Milyen új immunterápiás lehetőségek vannak.

**Kulcsszavak:** III. stádiumú tüdőrák, komplex terápia, kemoradioterápia, új terápiás lehetőségek

## Chemoradiotherapy in stage III lung cancer

Stage III lung cancer is a heterogengeneous disease. Adequate staging through imaging is indicated to rule out extrathoracic metastases. Complex oncotherapy is necessary and chemotherapy with radiotherapy have to be combined in most cases. This article reviews the international guidelines, and categorizes when concurrent chemoradiotherapy, when sequential treatment is used, when surgery can be performed. The possibility of new immuntherapy is also reflected.

**Key-words:** stage III lung cancer, complex treatment, chemoradiotherapy, new treatment possibilities

A tüdőrák korszerű kezelési tervéhez szükség van a pontos szövettani típusra, a betegség kiterjedésére, a stádium meghatározására és a beteg általános állapotának felmérésére. Ezek ismeretében egy orvosi team dönt a pontos kezelésről. Ez az orvosi team tüdőgyógyászból, mellkassebészből, klinikai onkológusból, sugárterápiás onkológusból, patológusból és képalkotó diagnosztából áll. A tüdőrák kezelése során a következő kezelési formák jönnek szóba: műtét, sugárterápia, kemoterápia, molekuláris célzott kezelés, immunterápia és szupportív kezelés, ill. ezek kombinációi. Ma a tüdőrák kezelésében az esetek döntő többségében komplex onkoterápia szükséges (1). Különösen igaz ez a III-as stádiumú esetekre. A III-as stádium nagyon heterogén csoport. A WHO 8-as verziójú TNM stádium beosztása alapján az alábbiak tartoznak ide:

IIIA stádium	T1a-cN2M0
	T2a-bN2M0
	T3 N1M0
	T4 N0M0
	T4 N1M0
IIIB stádium	T1a-cN3M0
	T2a-bN3M0
	T3 N2M0
	T4 N2M0
IIIC stádium	T3 N3M0
	T4 N3M0

A 2017-es ESMO ajánlás szerint (2) korrekt stádium besorolással ki kell zárni a kimutatható extrathoracalis metasztázisokat, mellkasi-, hasi CT, ill.

PET/CT, koponya MR vizsgálatokkal. Ezzel lehetőség van annak eldöntésére, hogy reszekció végzése lehetséges-e, ill. milyen egyéb terápiás javaslat adható.

## Nem-kissejtes tüdőrák

### III/A stádium

Amennyiben lehetséges, műtéti eltávolításra kell törekedni (T1a – T2b N2 és T3 N1, ill. csak a tumorméret miatt T4 N0-1 esetekben). Egy szintű N2 betegségénél az egyéb mediastinalis lokalizációban lévő nyirokcsomók biopsziája javasolt. Posztoperatív pedig kemoterápia (KT) indikált, vagy preoperatív alkalmazott KT, vagy kemoradioterápia (KRT) választható. Posztoperatív radioterápia (PORT) ebben az esetben a lokoregionális relapszus rizikója alapján mérlegelendő. Ha a reszekciós vonal pozitív N2 betegségben R2 esetén javasolt konkomittáló KRT, R1 esetben pedig vagy konkomittáló, vagy szekvenciális terápia ajánlott. T4N0 kiterjedés esetén R0 reszekcióra kell törekedni. Indukciós kezelés után nyirokcsomó downstaging esetén pulmonectomiát nem célszerű végezni. A Lung Intergroup Trial 0139-es vizsgálatban indukciós kemoradioterápiát (45 Gy) követő műtetet és a definitív radioterápiát (RT) 61 Gy dózissal hasonlították össze. Nem volt szignifikáns különbség a teljes túlélésben (OS), de szignifikáns volt a különbség a betegség-mentes túlélésben a műtött csoportban. Ezt a korai, műtetet követő toxikus halálozási előfordulással magyarázták (3). Egy metaanalízis a IIIA/N2 betegségben preoperatív alkalmazott kemoradioterápiát és az önmagában adott indukciós kemoterápiát hasonlította össze. KRT esetén nagyobb tumor válasz, mediastinalis nyirokcsomó downstaging és R0 reszekció igazolódott, de nem volt különbség a túlélésben (4).

Az ESMO ajánlás szerint többszörös szintű N2 betegség esetén definitív KRT javasolt.

Pancoast tumor esetén neoadjuváns céllal kemoradioterápiát végzünk, 50,4–60 Gy adása javasolt 1,8–2 Gy frakciókban, melyet kemoterápiával kombinálunk. Restaging után döntünk a műthetőségről. Amennyiben opus nem jön szóba, ak-

kor konszolidáló kemoterápiát alkalmazunk (1). Ugyanez a stratégia választandó potenciálisan reszekábilis T3 vagy T4 centrális válogatott esetekben, tapasztalt centrumokban. Mindkét esetben a műtetet 4 héten belül érdemes elvégezni a RT befejezése után (2). Pancoast tumor műtéte után adjuváns kemoterápia javasolt.

### III/B-C stádium

Nem reszekábilis, loko-regionálisan előrehaladott nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) esetén összehasonlították a szekvenciálisan és az együtt adott konkomittáló KRT-t. Előbbi esetben a KT-t követte a RT 60–66 Gy dózisban 30–33 frakcióban 6–7 héten keresztül (5). Konkomittáló KRT választandó fitt beteg esetén, ami 5 éves túlélési előnyt is jelent. Azonban magasabb toxicitással (oesophagitis, pneumonitis) kell számolni. A terápia tervezésénél a tumor volumenét és a légzésfunkciós értékeket is tekintetbe kell venni. Idősebb és kevésbé fitt beteg esetén továbbra is a szekvenciális kezelés választandó.

Az ESMO ajánlás szerint kontraindikáció hiánya esetén az optimális kemoterápia, amit radiotherápiával kombinálunk III stádiumú NSCLC esetén cisplatin bázisú. Nincs meggyőző bizonyíték a carboplatin radioszenzitizáló hatásáról. A legtöbb klinikai vizsgálatban cisplatin–etopozidot, vagy a cisplatin–vinorelbint használták. A PROCLAIM vizsgálatban a cisplatin–pemetrexedet hasonlították össze, de a kevesebb haematológiai mellékhatáson kívül egyéb előny nem igazolódott (6). Carboplatin–paclitaxel kombinációval pedig nem történtek összehasonlító fázis III-as vizsgálatok. Az NCCN 2018-as legújabb irányelvében (7) azonban szerepel ez a kombináció is, valamint a cisplatin kombinációja docetaxellel vagy gemcitabinnal.

III-as stádiumú betegség esetén 2–4 ciklus KT-t kell adni. A konkomittáló kemoradioterápiát megelőző, indukciós, és az azt követő konszolidáló kemoterápia szükségességét újabb klinikai vizsgálatok megkérdőjelezzik. Sok centrumban azonban praktikus okok miatt a RT időpontjának tervezése miatt 1–2 ciklus indukciós KT adására kerül sor. Az NCCN irányelv alapján konszolidáló kemote-

rápia akkor jön szóba, ha a beteg a konkomittáló KRT során a teljes dózis kemoterápiát nem kapta meg.

Az irányelvek alapján jelenleg III-as stádiumú NSCLC kezelésében nincs szerepe a célzott kezelésnek klinikai vizsgálaton kívül.

Immunterápiát jelenleg vizsgálják korai stádiumú NSCLC-ben neo- és adjuváns kezelésként (8).

Lokálisan előrehaladott stádiumban pedig már igazolódott a konszolidáló kezelésként alkalmazott immunterápia durvalumab hatékonysága KRT után nem progrediáló esetben. A durvalumab egy humán immun-ellenőrzőpont gátló antitest, ami gátolja a PDL-1-et. A Pacific vizsgálatban (9) 2–4 ciklus KRT után konszolidáló durvalumab kezelést hasonlították össze placebóval. A durvalumab dózisa 10 mg/testsúly kg volt, amit kéthetente alkalmaztak. A medián progressziómentes túlélés (PFS) 16,8 hónap volt a durvalumab (95% fiducia intervallum (CI), 13,0–18,1), míg 5,6 hónap a placebo csoportban (95% CI, 4,6–7,8, hazard ratio (HR) 0,52; 95% CI, 0,42–0,65;  $P < 0,001$ ). A 12 hónapos PFS 55,9% vs 35,3%, a 18 hónapos PFS pedig 44,2% vs. 27,0% volt. A válaszadás magasabb volt a durvalumab csoportban (28,4% vs. 16,0%;  $P < 0,001$ ). A válaszadás tartama is kedvezőbb volt az immunterápia esetén, 18 hónapnál 72,8% vs. 46,8%. A halálig vagy a távoli metasztázis kialakulásáig eltelt idő is hosszabb volt (23,2 hónap vs. 14,6 hónap;  $P < 0,001$ ). Grade 3 vagy 4 toxicitás 29,9%-ban fordult elő azoknál, akik durvalumabot kaptak, míg 26,1%-ban a placebo csoportnál. A leggyakoribb Grade 3–4 mellékhatás a pneumónia volt, 4,4–3,8%-ban. 15,4%-ban a durvalumab csoportban, míg 9,8%-ban a placebo csoportban nem folytatták a kezelést mellékhatás miatt

(9). Így új terápiás standardként a Food and Drug Administration (FDA) és most már az European Medical Agency (EMA) is törzskönyvezte a durvalumabot konszolidáló kezelésként nem progrediáló KRT után NSCLC-ben.

## Kissejtes tüdőrák

Lokálisan előrehaladott (limited) kissejtes tüdőrák esetén újabb vizsgálatok eredményei alapján, 1–2 ciklus indukciós kemoterápiát követően szintén konkomittáló kemoradioterápia javasolt jó általános állapotú betegek esetén, 50–60 Gy sugárkezeléssel párhuzamosan adott Cisplatin-Etopozid formájában. Irodalmi adatok alapján a 30 napon belül megkezdett kombinált kezeléssel javítható a túlélés. Az elmúlt 10 évben a kemoterápia és a sugárkezelési modalitások kombinálása 5 százalékról 15 százalékra emelte a „limited” mikrocelluláris carcinomás betegek öt éves túlélését. Amennyiben a beteg performance státusza nem megfelelő, akkor viszont a szekvenciális kezelés javasolt (1).

## Összefoglalás

A III-as stádium megfelelő kezelése komplex szemléletet igényel. A betegek részletes kivizsgálását követően a terápia megtervezése a szakmák közötti szoros együttműködést tesz szükségessé. A kezelés befejezését követően pedig, ezen betegeknél nagy a rizikója akár lokális progressciónak, akár távoli metasztázis kialakulásának. A lokoregionális progresszió igazolása sokszor nem könnyű feladat, azonban nagyon fontos a jó állapotú betegek további kezelésének meghatározásához.

### **Az NCCN 6.2018-as irányelvben szereplő kemoterápiás kombinációk konkomitáló radioterápiával**

- Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> 1, 8, 29, 36. napon; etopozid 50 mg/m<sup>2</sup> 1–5, 29–33. napig
- Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> 1 és 29. napon; vinblastin 5 mg/m<sup>2</sup> hetente 5-ször
- Carboplatin AUC5 1. napon; pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>, 1. és 21. naponta 4 ciklusig
- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> 1. napon; pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>, 1. és 21. naponta 3 ciklusig ± további 4 ciklus pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>
- Paclitaxel 45–50 mg/m<sup>2</sup> hetente; carboplatin AUC2 ± további 2 ciklus paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> és carboplatin AUC 6
- Konszolidációs kezelés nem műthető III-as stádiumú NSCLC, performance státusz (PS) 0–1 betegeknel, akik nem progrediáltak 2 vagy több definitív KRT után: Durvalumab 10 mg/kg iv. 2 hetente 12 hónapig

### **Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) által finanszírozott kemoradioterápiás kombinációk**

7419*	cisplatin protokoll (tüdőrák) 40 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15, 22, 29, 36. napon	7424J	cisplatin 30 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 29, 36. napon paclitaxel-carboplatin (NSCLC) paclitaxel 50 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15, 22, 29, 36. napon; carboplatin 200 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15, 22, 29, 36. napon
7420J	paclitaxel protokoll (NSCLC) 100 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15, 22, 29, 36. napon	7468*	CBP (tüdőrák) carboplatin 100 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15, 22, 29, 36. napon
7422*	cisplatin-etopozid/B protokoll (tüdőrák) cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> 1, 15, 29, 36. napon; etopozid 50 mg/m <sup>2</sup> 1–5 és 29–33. napig		
7423*	docetaxel-cisplatin (NSCLC) docetaxel 30 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 29, 36. napon;		

(J: indikáción túli kezelés)

#### IRODALOMJEGYZÉK

1. Csada E, Sárosi V. Tüdőrák in: Pulmonológia. Szerk.: Somfay A SpringMed, Budapest. 2013; 222-257. old.
2. P.P Postmus, K.M. Kerr, M.Oudkerk, et al. Early and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology 28 (Suppl. 4):iv1-iv21, 2017.
3. Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical Resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet 2009; 374:379-386.
4. Chen Y, Peng X. et al.: Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis World Journal of Surgical Oncology (2018) 16:8
5. Aupérin a, Le Péchoux C, Rolland E et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 2181-2190.
6. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2016;34: 953-962.
7. NCCN Guidelines Version 6.2018 Non-Small Cell Lung Cancer
8. Forde P.M., Chaft J.E. et al.: Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer The New England Journal of Medicine, NEJM 2018; 378:1976-1986.
9. S.J. Antonia, A.Villega, D.Daniel, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. The NEJM 2017; 377: 1919-1928